

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE

N° 1039

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Guy, Victor, Albert LELIEVRE

Né le 24 Décembre 1926 à MONTMARTIN-s/-MER (Manche)

présentée et soutenue publiquement le

**LES MÉTHODES DE FREINAGE
MÉDICAL ET CHIRURGICAL
DES SURRENALES DANS
LES SYNDROMES DE CUSHING**

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI

1957

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1957

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat

par

Guy, Victor, Albert LELIEVRE

Né le 24 décembre 1926 à Montmartin s/Mer
(Manche)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-



LES METHODES
DE FREINAGE MEDICAL ET CHIRURGICAL
DES SURRENALES
DANS LES SYNDROMES DE CUSHING

-:-

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1957.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROCCQ, CADENAT, CHABROL, CHAMPY,
CHEVALLIER, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT,
GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD,
HEUYER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL,
LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT,
MONDOR, MONOD, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, STROHL,
TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSEESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie app. à l'Education phys. } et aux Sports	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie méd., sociale	BERNARD J.
Carcinologie	REDON
Chimie Méd.	JAYLE
Clinique Chir. {	Hôtel-Dieu
	Salpêtrière
	Cochin
	Beaujon
Clinique Chir. cardio-vasculaire	MENEGAUX
Clinique Chir. réparatrice et } orthop.	MOULONGUET
Clinique de Cardiologie	QUENU
Clinique Chir. infantile et } d'orthop.	SICARD
Clinique Chir. pleuro-pulm.	G. d'ALLAINES
Clinique de la Tuberculose	MERLE d'AUBIGNE
Clinique de neuro-chir.	MOUQUIN
Clinique de Puéricult.	FEVRE
Clinique des maladies cutanées } et syphilitiques	MATHEY
Clinique des mal. du sang	BERNARD Et.
Clinique mal. du système nerv.	PETIT-DUTAILLIS
Clinique des maladies des enf.	LELONG
Clinique des maladies infectieuses	DEGOS
	MARCHAL
	ALAJOUANINE
	CATHALA
	MOLLARET

Clinique des Maladies mentales et de l'encéphale	} DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	} BOULIN
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
Cliniques Médicales	{ BARIETY
	{ JUSTIN-BESANÇON
	{ MOREAU
	{ de GENNES
Clinique Méd.hydro-climat.thérap.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	{ PASTEUR-VALLERY
	{ RADOT
Cliniques obstétricales	{ LANTUEJOUL
	{ VARANGOT
	{ LACOMME
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist.nat.Méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKIEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	JULIEN MARIE
Pharmacologie et matière méd.	CHEYMOL
Physico-chimie méd.	N...
Physiologie	BINET
Physique médicale	DOGNON
Problèmes alimentaires (ch.t.pers.)	HAMBURGER
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	{ CABROL { DEBEYRE { DELMAS { OLIVIER G.	Pat. chir.	{ DUBOST { FAUREL { FLABEAU { GERMAIN { GOSSET { LAURENCE { LORTAT-JACOB { OLIVIER (Cl.) { POILLEUX { THOIERET { VERNE (J.M.)
Ana.Path.	{ Melle GAU- { THIER V. { BUSSER { GOUYGOU		
Bactério- logie	{ CHRISTOL { NEVOT		
Biol. Méd.	{ BOURLIERE		
Chimie méd.	{ ETTORI { POLONOVSKI J.	Pat.expéri- ment.	{ MAURICE { LOEPER { BOUVIER { BOUDIN { BRICAIRE { BRISSAUD { CASTAIGNE { CONTE { DEROT { DOMART { LAMOTTE { LAROCHE { MACREZ { MILLIEZ { PEQUIGNOT { PERRAULT { RAMBERT { ROYER { THIEFFRY { TURIAF { WOLFROMM { POLONOVSKI Cl. { MOZZICONACCI { JOSEPH
Dermato-syph.	{ DUPERRAT		
Embryologie	{ TUCHMANN		
Histologie	{ COUJARD { N.		
Hydrologie	{ CORNET		
Hygiène	{ BOYER { DEPARIS		
Mal.infect.	{ BASTIN		
Médecine)	{ DEROBERT	Path.Med.	
légale et	{ GAULTIER		
du Trav.)	{ HADENGUE		
Neurochir.	{ DAVID		
Neurologie	{ LHERMITTE { GRASSET { LE LORIER { LEPAGE { MERGER { MORIN { RAVINA { ROBEY		
Obstétrique			
Ophtal- mologie)	{ BREGEAT { DESVIGNES	Pédiatrie	
Orthopédie	{ JUDET		
Oto-rhino- laryngol.)	{ AUBRY { MADURO	Pharmacol.	{ Melle LEVY { BARGETON { DEJOURS { PARROT
Parasito.	{ BRUMPT	Physiol.	
Parasito.col.	{ CHABAUD { ABOULKER { BARCAT { BAUMANN { CAUCHOIX	Physique Médicale	{ DJOURNO { GOUGEROT
Pat. chir.		Pneumo-phtis.	{ KREIS { BARUK { PICHOT
		Psychiatrie	

	MM.		MM.
Psych.infant.	N...	Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELBARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE
Stomato.	{ CHAPUT Mme		
	{ CERNEA		

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le Service des Examens

M. LE LORIER.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	{AMELINE	Urologie	N...
	{HUGUIER		{DREYFUS
Clin.Chir.	{LEGER	Clinique Méd.	{HAGUENAU
	{PADOVANI		{KOURILSKY
	{ROUX		
Clinique)	{ECALLE		
obstét.)	{MAYER		
Clin.opht.	OFFRET		

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
Conservateur Melle GOICHON
Melles DUMAITRE
LE NOIR
LAURENT
QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent
être considérées comme propres à leurs auteurs
et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
ni improbation.

A mes chers Parents

En témoignage de ma grande
affection et de ma
reconnaissance.

A mes Beaux-Parents

Avec toute mon affectueuse
sympathie.

A ma Femme et à mes Enfants

Avec toute ma plus profonde
affection.

A mes Frères et à mes Soeurs

A ma Famille

A tous mes Amis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur de GENNES

Professeur de Clinique Médicale à la
Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Broussais
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de l'Ecole de Médecine de Caen

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris

Hommages respectueux

A mon Jury de Thèse

LES METHODES DE FREINAGE MEDICAL
ET CHIRURGICAL DES SURRENALES
DANS LES SYNDROMES DE CUSHING

-:-

INTRODUCTION

-:-

Les affections endocriniennes, dont la connaissance s'est si rapidement accrue ces dernières années, ont connu, en ce qui concerne leur physiopathologie et donc leur traitement, des fluctuations extrêmement intéressantes à suivre. La découverte des hormones, du siège de leur élaboration, de leurs fonctions non seulement individuelles, mais réciproques, a d'abord été marquée par une phase médicale, au cours de laquelle on a cherché soit à atténuer les effets des excès ou des insuffisances glandulaires, par des mesures surtout symptomatiques ; puis, avec les progrès de la chirurgie d'une part, avec la progression de l'hormonologie d'autre part, on a connu une phase chirurgicale, l'organe endocrine responsable soit d'une hypersécrétion, soit d'un déséquilibre, étant excisé.

Ces deux périodes apparaissent avec une particulière netteté dans les syndromes de Cushing et dans la maladie du même nom. BABINSKI et FFOELICH avaient décrit un syndrome de dystrophie adiposo-génitale, LANNOIS et CLERET un syndrome hypophysaire adiposo-génital, dans lesquels s'associaient une obésité généralisée, une dystrophie génitale avec chez les sujets jeunes, un arrêt de développement des organes sexuels et chez l'adulte, la frigidité chez l'homme, l'aménorrhée chez la femme ; dans les deux sexes, l'altération, voire l'inversion des caractères sexuels secondaires. Et les auteurs ajoutaient que ce syndrome est lié à une lésion de l'hypophyse ou du tuber cinereum.

Par la suite, CUSHING précisait un syndrome rapporté le plus souvent à un adénome de l'anté-hypophyse, et s'accompagnant d'obésité, de pigmentation cutanée, d'hypertension artérielle. Les dosages biologiques devaient par la suite mieux préciser la nature hormonale et métabolique des troubles dans les syndromes de Cushing (susceptibles d'être réalisés en dehors de la maladie de Cushing, et donc de l'adénome anté-hypophysaire) et il apparut bientôt qu'un déséquilibre de la sécrétion corticosurrénale, déséquilibre sans doute primaire en cas de tumeur du cortex, et peut-être secondaire en cas de troubles purement fonctionnels, était sinon constant, au moins extrêmement fréquent. Le tableau biologique des syndromes de type Cushing nous le verrons plus loin, signe bien cette note cortico-surrénale.

C'est alors qu'après avoir été dirigé contre l'hypophyse hyperplasiée ou tumorale, le traitement chirurgical s'adressa à la surrénale chaque fois qu'une lésion organique pouvait être mise en évidence. La tumeur surrénale est en effet fréquemment trouvée dans ces syndromes, et son ablation ne se discute pas. Déjà l'attitude à adopter en cas d'hyperplasie simple, non tumorale, est plus discutée. Que dire alors lorsque le tableau bio-clinique étant bien celui d'un hypercorticisme, on trouve des surrénales anatomiquement normales ?

On a pensé que l'excision de tout ou partie du tissu surrénalien hyperactif pouvait être bénéfique, comme on le fait pour une thyroïde créant un état d'hyperthyroïdie, même en l'absence de lésions organiques.

Mais on ne prive pas impunément l'organisme d'une sécrétion aussi importante et complexe que celle assurée par le cortex surrénal, et l'on a donc procédé à des inter-

ventions limitées, hémisurrénalectomies, surrénalectomie unilatérale. A ce jour, très nombreuses sont les observations rapportant de telles interventions, les opérés étant suivis pendant des années, et des succès durables étant enregistrés.

Il était cependant logique, depuis qu'à partir de la cortisone on a pu établir la formule chimique et effectuer la synthèse des diverses fractions de la sécrétion corticosurrénale, de tenter un freinage plus physiologique, moins brutal, que celui assuré par la surrénalectomie. Et l'on comprend que l'on ait cherché à réduire le champ des indications chirurgicales et à se tourner, à nouveau, vers les moyens médicaux en utilisant les nouveaux dérivés cortisonés.

Dès 1950, WILKINS, LEWIS, KLEIN et ROSENBERG avaient montré que les dérivés cortisonés inhibaient très nettement la production hormonale excédante au cours des hypercorticismes virilisants, à condition que ceux-ci ne relèvent pas d'un processus tumoral de la surrénale ; l'action a été par la suite vérifiée, aussi bien dans les hypercorticismes congénitaux que dans les formes acquises. Par contre, ces hormones se montraient impuissantes lorsque l'hypercorticisme avait une origine tumorale virilisante.

La stéroïdogenèse surrénale des sujets normaux est d'ailleurs également freinée par les dérivés de la cortisone. Mais jusqu'ici, lorsque les syndromes de Cushing demeuraient surtout métaboliques, fonctionnels plus qu'organiques, le freinage par dérivés cortisonés n'avait pas été observé. La distinction de l'action de la cortisone et de ses dérivés s'est montrée tellement constante, selon l'origine du syndrome, qu'on a pu l'utiliser comme test de diagnostic différentiel entre syndrome de Cushing par tumeur surrénale et syndrome de Cushing par hyperplasie simple. JAILLER, en 1953, avait

étudié les effets de la cortisone sur l'excrétion urinaire des 17 cétostéroïdes chez les malades atteints de syndrome de Cushing, et avait établi un "test à la cortisone" pour aider au diagnostic différentiel entre hyperplasie et tumeur surrénales (1954). Ce test a été étudié en 1955 par SEGALOFF et par BAULIEU dans sa thèse (Paris) consacrée aux hypercorticismes surrénaliens chroniques spontanés de l'adulte, en particulier au point de vue clinique et biochimique. De GENNES en France, fut l'un des premiers à s'occuper de la question. Le résultat d'ensemble a été que le freinage hormonal des syndromes de Cushing n'avait que des résultats discutables, et l'épreuve de diagnostic différentiel fut considérée comme aléatoire.

Une ère nouvelle s'est ouverte en 1955 avec la synthèse de stéroïdes nouveaux, beaucoup plus puissants, du type 9-alpha-halogénés, les dérivés fluorinilés de l'hydrocortisone.

On dispose actuellement, entre autres dérivés, de la 9-alpha-fluoro-hydrocortisone, dérivé glucocorticoïde extrêmement actif possédant un pouvoir de freination extrême sur la production de l'ACTH. Et tout l'intérêt se concentre actuellement sur le 9-alpha-fluoro-Delta₁-déhydrocortisol, "dernier-né de cette série, qui associe dans sa molécule le pouvoir accru conféré par la 9-alpha-fluorination et par la déshydrogénation en 1-2. Celle-ci déséquilibre l'activité du produit en le rendant plus hyperglucocorticoïde qu'hyperminéralocorticoïde, ce qui facilite son emploi et accroît son activité de freination de l'ACTH" (de GENNES).

On dispose donc maintenant d'un moyen hautement efficace de freiner non pas directement l'activité corticosurrénale, mais la sécrétion hypophysaire corticotrope, ce qui est sans doute beaucoup plus physiologique. Le nouveau dérivé s'est montré de loin beaucoup

plus actif dans ce freinage que les autres stéroïdes corticosurrénaux actuellement connus.

D'emblée, on comprend qu'une telle action hormonale indirecte puisse être efficace dans les hypercorticismes dits métaboliques, et inopérante dans les formes relevant d'un processus tumoral ; on dispose ainsi non seulement d'une méthode thérapeutique de correction hormonale, mais aussi d'un moyen élégant de porter le diagnostic différentiel entre hyperplasie simple et prolifération tumorale du cortex surrénal.

Il n'était donc pas faux d'attribuer à l'hypophyse, hyperactive ou tumorale, le syndrome observé dans les cas de Cushing, et d'ailleurs l'ablation de l'adénome entraînait souvent la correction plus ou moins permanente des troubles observés. Mais il est encore plus logique d'attaquer le siège même des perturbations responsables du syndrome bioclinique, la surrénale en hyperplasie ou en hyperactivité tumorale.

Rappelons que le syndrome de Cushing peut se voir en présence d'un adénome basophile de l'hypophyse, mais aussi en présence d'une hypophyse anatomiquement normale. On est arrivé à considérer la maladie de Cushing comme une entité anatomoclinique ayant pour fondement l'adénome basophile de l'hypophyse ; mais aussi, à concevoir la réalité de syndromes de Cushing, avec hypophyse normale et atteinte organique ou fonctionnelle du cortex surrénal, et l'on a parlé d'hypercorticisme chronique individualisé par GILBERT-DREYFUS et qui réunit en fait trois syndromes :

- un syndrome de virilisme, par hypersécrétion de l'hormone androgéno-protidique ;
- un syndrome dysmétabolique par hypersécrétion de l'hormone protido-glucidique (manifestations de

catabolisme protidique avec perte de la trame protidique des os qui se décalcifient, avec vergetures cutanées, avec calciurie ; manifestations d'anabolisme lipidique, avec obésité et souvent hypercholestérolémie ; manifestations d'anabolisme glucidique, avec diabète) ;

- enfin un syndrome hypertensif, par augmentation de l'hormone minérale corticosurrénale.

A cette description princeps qui remonte à quelques années, les progrès de la biologie ont ajouté d'autres anomalies hormonales que nous verrons plus loin, et concernant en particulier l'aldostérone.

Les symptômes majeurs de virilisme, anabolisme glucidique et lipidique, catabolisme protidique, hypertension, appartiennent en propre à une hyperfonction corticosurrénale chronique, qu'il s'agisse de formes primitives, surrénales d'emblée, ou secondaires à une hypersécrétion de corticostimuline hypophysaire. On sait aujourd'hui comment hypophyse et corticosurrénale sont physiologiquement étroitement apparentées et il est bien établi que le syndrome de Cushing, hypercorticisme chronique, comporte en proportions variables :

- l'hypersécrétion :

- des hormones androgènes ou 17 cétostéroïdes, de l'hormone minérale ou désoxycorticostérone ;
- des hormones protido-glucidiques ou 11-cétostéroïdes ;

On sait aussi qu'à un hypercorticisme unique, correspondent des points de départ variables ;

- tumeur corticosurrénale généralement unilatérale,
- excès de sécrétion d'adrénocorticotrophine (ACTH) par l'hypophyse, avec hyperfonctionne-

ment corticosurrénal secondaire. D'une part, le traitement dépendra des résultats de la recherche d'une tumeur hypophysaire, d'une tumeur corticosurrénale ; d'autre part, il tiendra compte de la clinique et du laboratoire, et saura alors choisir entre les traitements dirigés contre l'hypophyse, ablation chirurgicale, radiothérapie d'une tumeur hypophysaire ; contre la surrénale, ablation d'une tumeur si elle est mise en évidence et, méthode plus récente, freinage hormonal antagoniste de l'hyperfonction corticosurrénale par hyperplasie simple. C'est sur cette dernière méthode, bien étudiée récemment par de GENNES et son Ecole, que nous voudrions surtout nous étendre.

Nous suivrons le plan de travail que voici :

- tout d'abord nous rappellerons brièvement le rôle du facteur surrénal, lésionnel ou fonctionnel, dans les syndromes de Cushing ;
- nous verrons ensuite quelles sont les mesures médicales actuellement proposées pour freiner une hyperfonction corticosurrénale en l'absence de prolifération tumorale du cortex ;
- nous terminerons avec les mesures chirurgicales dirigées contre la corticosurrénale en hyperactivité, par hyperplasie ou par tumeur, cette dernière éventualité nous paraissant d'ailleurs moins intéressante, puisque les indications chirurgicales y sont indiscutables. Plus importantes sont les mesures d'ablation partielle ou totale de tissu corticosurrénal en hyperactivité, méthodes délicates et parfois dangereuses, qui gagneraient évidemment à être remplacées par une hormonothérapie freinatrice plus physiologique et dont les premiers essais paraissent des plus encourageants.

LE FACTEUR SURRENAL DANS LES SYNDROMES DE CUSHING

-:-

Alors même qu'une origine hypophysaire était assignée au syndrome décrit par CUSHING en 1932, déjà la symptomatologie apparaissait comme très voisine de celle du virilisme surrénal décrit par APERT en 1910 : et cet auteur lui donnait pour cause une tumeur cortico-surrénale.

Actuellement, on s'accorde sur la constance de l'hypercorticisme chronique dans le syndrome de Cushing, qu'il s'agisse des manifestations cliniques, obésité, hypertrichose, troubles génitaux, hypertension artérielle, obésité facio-tronculaire, lésions cutanées, ostéoporose douloureuse, à localisation vertébrale prédominante avec cyphose, troubles de la glyco-régulation, allant de l'hyperglycémie simple au diabète sucré véritable, généralement assez insulino-résistant. Toutes ces manifestations de virilisme, d'anabolisme glucidique et lipidique, de catabolisme protidique, d'hypertension, sont les éléments habituels de l'hypercorticisme spontané, ou provoqué, tel qu'on peut le voir au cours des traitements cortisoniques, mais aussi après administration d'A.C.T.H., c'est-à-dire d'une hormone hypophysaire corticotrope. En réalité, il est vain d'opposer une théorie hypophysaire à une théorie corticosurrénalienne dans l'étiopathogénie des syndromes de Cushing, car l'exploration anatomique et le bilan biochimique sont là pour établir la nature et le siège de la lésion ou du trouble fonctionnel responsables. GILBERT-DREYFUS a cherché à faire cette distinction d'après les taux de corticoïdes excrétés dans l'urine. Les syn-

dromes purement surrénaliens ne s'accompagneraient pas d'une augmentation notable du taux des 17-cétostéroïdes alors que les formes accompagnées d'une importante excrétion urinaire de ces corps seraient d'origine hypophysaire.

"Discuter de l'origine hypophysaire ou surrénalienne du syndrome de Cushing n'est pas simple mandarinisme, puisqu'une présomption d'origine surrénalienne doit conduire à une intervention chirurgicale non entièrement dépourvue de dangers" écrivait J. DECOURT en 1951. On dispose d'examens radiographiques complétés de pneumorein et surtout de pneumopéritoine pour établir l'intégrité de la surrénale. Le rétropneumopéritoine, l'aortographie, ont encore amélioré ces méthodes.

Mais les dosages biologiques des hormones corticoïdes excrétées dans les urines apportent davantage encore de précisions sur la nature du trouble initial et sur les mesures thérapeutiques à envisager.

Les dosages des stéroïdes urinaires sont couramment utilisés comme test de l'activité corticosurrénale, mais la quantité des métabolites issus de la glande dans un temps donné ne fournit qu'une image statique de sa fonction (DECOURT). C'est pourquoi on y a ajouté une méthode dynamique, réalisée par la perfusion intraveineuse d'ACTH, les dosages des stéroïdes urinaires ayant été pratiqués avant et après la perfusion. On mesure donc les stéroïdes urinaires, corticoïdes ou 11-oxystéroïdes par la réaction de PORTER et SILBER, par la réaction de GORNALL et MAC DONALD, moins spécifique ; 17-cétostéroïdes par la réaction de ZIMMERMANN après hydrolyse acide.

Après ces déterminations, on injecte 25 unités d'ACTH dans 500 cc de sérum salé ou glucosé,

par voie veineuse, en perfusion lente étalée sur huit heures. Les urines sont recueillies pendant les 24 heures qui suivent la mise en place de l'aiguille dans la veine, et les stéroïdes à nouveau dosés. Etant connus les résultats obtenus chez les sujets normaux, on peut affirmer qu'il s'agit ou non de fonction pathologique de la sécrétion corticosurrénalienne. Les résultats obtenus dans l'hypercorticisme, maladie de Cushing, certains virilismes chez la femme, montrent dans la première éventualité, des réponses excessives globales, portant sur toutes les catégories de stéroïdes (GORDON, SOFER, WILKINS). Dans le virilisme chez la femme, les réponses sont plus dissociées, avec élévations proportionnelles plus marquées pour les 17 cétostéroïdes que pour les corticoïdes.

Dans une observation de DECOURT, l'augmentation des 17 cétostéroïdes était modérée chez une femme atteinte de maladie de Cushing, mais avec signes cliniques de virilisation peu accentués : maladie de Cushing vraie, d'origine hypophysaire, sans tumeur surrénale. Quant au fractionnement de ces 17 cétostéroïdes, il a montré une fraction A et une fraction B pratiquement normales, l'anomalie portant sur la fraction C, très augmentée (fraction qui précisément rassemble les 17-cétostéroïdes oxygénés en 11).

Il était intéressant d'étudier le comportement d'une nouvelle venue parmi les substances sécrétées par le cortex surrénal : l'aldostérone, dans les syndromes de type Cushing. C'est ce qu'a fait tout dernièrement J. DORET qui a constaté une hypersécrétion de l'aldostérone dans le syndrome de Cushing. Une femme de 52 ans présentait les signes cliniques et biologiques de maladie de Cushing, avec faciès lunaire, téléangiectasies, coloration de la peau, hypertrichose, obésité. Suc-

combant peu après le début de complications bronchopulmonaires, sans fièvre ni tachycardie, elle fut autopsiée : on trouva un adénome chromophile bénin anté-hypophysaire, avec absence totale de tissu hypophysaire normal. Un autre cas analogue concernait un homme de 47 ans qui après un début marqué de céphalées et de troubles visuels, présenta un tableau complet de Cushing évoluant rapidement vers la mort malgré le traitement chirurgical et radiothérapique ; à la vérification anatomique, on trouva un adénome mixte malin de l'hypophyse. Chez ces deux malades, des examens de laboratoire étendus avaient été faits en particulier pour expliquer, par les hormones d'origine hypophysaire et d'origine surrénale présentes dans le sang, la symptomatologie observée : alcalose, hypokaliémie, rétention hydrochlorurée. Dans le second cas, en particulier, les examens biologiques ont été très significatifs en montrant des valeurs de corticostéroïdes urinaires de 50 mg au lieu de la moyenne normale de 8 mg en 24 heures ; après administration de 40 unités d'ACTH, cette excrétion s'éleva à 69 mg ; la concentration dans le plasma (méthode de Nelson et Samuels) a été de 31 mcg par 100 cc, par la méthode de Silber et Porter, les concentrations sériques ont été de 38 mcg par 100 cc, ce qui concorde avec la notion selon laquelle certains symptômes, en particulier les troubles du métabolisme hydrique et électrolytique, étaient dûs à une hypersécrétion d'aldostérone.

Lorsque, comme dans les cas de DORET, une tumeur hypophysaire est en cause, ou lorsqu'on établit la responsabilité d'une prolifération tumorale de la surrénale, il est bien évident qu'il faut tenter de supprimer chirurgicalement la lésion responsable.

Mais lorsqu'aucune formation tumorale n'a

pu être constatée, ni au niveau de l'hypophyse, ni du cortex surrénal, il y a lieu de rechercher, par des mesures médicales, à inhiber les effets de l'hypersécrétion corticosurrénale en freinant le cortex hyperactif. C'est ce que certains auteurs, en particulier de GENNES, ont essayé de faire, comme nous allons l'exposer dans les pages qui suivent.

-:-

- III -

LES MESURES MEDICALES DE FREINAGE

--

Ces mesures n'ont été rendues possibles que depuis que l'on dispose de stéroïdes cortico-surrénaux dérivés de la cortisone à effet de freinage puissant.

GOLDFIEN, LAIDLAW et ABU HAYDAR, de Boston, ont indiqué en 1955 que des recherches métaboliques et thérapeutiques leur avaient montré que l'introduction d'un atome fluor (ou chlore) en position 9-alpha de l'hydrocortisone donnait la fluorohydrocortisone et la chlorohydrocortisone, deux corps dont l'activité métabolique et la durée d'action étaient très augmentées par rapport à celles de l'hydrocortisone. De ces deux dérivés, la fluorocortisone est le plus actif. Des doses de 1 ou 2 mg per os ont assuré une inhibition satisfaisante du cortex surrénal dans des cas de syndrome surrénalogénital. Chez un malade GOLDFIEN présentant un tableau clinique mixte par hyperplasie surrénale bilatérale, on put inhiber l'hypercorticisme par des doses quotidiennes de 5 à 25 mg de fluorohydrocortisone.

Partant de cette inhibition d'une excrétion élevée de cétostéroïdes, par la 9 alpha-fluorohydrocortisone observée par GOLDFIEN, COPE et HARRISON utilisèrent le dérivé chez un homme de 25 ans présentant un syndrome de Cushing, une hyperfonction corticosurrénale cliniquement et biologiquement établie. Dans cet état pathologique, ajoute COPE, dans lequel il existe une production excessive d'hydrocortisone, on ne sait si la cortisone exerce une

action inhibitrice sur le fonctionnement surrénal, car l'activité de la glande est généralement appréciée d'après les taux sanguins d'hormone, ou d'après ses métabolites excrétés; or, ces deux indications sont les mêmes que dans les conditions normales et naturelles. C'est pourquoi la 9 alpha-fluorohydrocortisone a donné le moyen de surmonter cette difficulté technique, puisque les produits terminaux de son métabolisme semblent devoir être différents de ceux qui proviennent de l'hydrocortisone. Chez le malade de COPE, on s'est surtout occupé de l'excrétion de l'hydrocortisone, qui semble assurer un indice très sensible et très spécifique des modifications de la fonction surrénale. L'excrétion d'hydrocortisone était élevée, entre 400 et 500 mcg par jour, alors que chez un sujet normal les chiffres sont de 40 à 200 mcg par 24 heures. On a alors administré la 9 alpha-fluorohydrocortisone à la dose quotidienne de 2, 5, 10 et 15 mg. L'inhibition de l'excrétion d'hydrocortisone urinaire s'est manifestée par une chute de 50 pour 100 de l'élimination de l'hydrocortisone libre et conjuguée. En supprimant l'administration de 9 alpha-fluorohydrocortisone, l'élimination urinaire d'hydrocortisone est rapidement revenue à son taux initial, très élevé. La conclusion la plus plausible est que la production surrénalienne d'hydrocortisone a été temporairement réduite. Et la constatation que la 9 alpha-fluorohydrocortisone peut inhiber l'activité surrénale chez les malades atteints de syndrome de Cushing dû à une hyperplasie de la glande, permet de penser que l'on pourrait disposer d'un moyen diagnostique de cette affection, comme on en a déjà dans le syndrome adrénogénital; dans le syndrome dû à une tumeur surrénale; devant un tableau de Cushing clinique et biologique, l'inhibition des signes par la 9 alpha-fluorohydrocortisone signe la nature non tumorale du processus, l'absen-

ce d'effets de l'hormone, son origine tumorale.

°°°

Nous en arrivons alors aux récentes recherches de de GENNES, BRICAIRE et BAULIEU sur les possibilités de freinage d'une hypersécrétion des corticostéroïdes dans le syndrome de Cushing, par le 9 alpha-fluoro-Delta¹-déhydrocortisol.

La malade, âgée de 21 ans, présentait depuis trois ans une symptomatologie de syndrome surrénal hypermétabolique de Cushing, qui s'était progressivement complétée. On trouvait en effet :

- une obésité discrète, mais de topographie faciotronculaire typique ;
- un hirsutisme de la face ;
- une aménorrhée secondaire dans l'évolution ;
- une polyphagie avec soif et polyurie ;
- des vergetures atrophiques ;
- une atrophie musculaire, une hypertension artérielle permanente ;
- une tendance à l'hyperglycémie ;
- une éosinophilie habituelle, à moins de 70 éléments par mm³,
- mais l'absence d'ostéoporose.

On ne trouve à l'exploration radiographique ni tumeur hypophysaire, ni tumeur surrénale. On peut donc penser qu'il s'agit d'hypercorti-

cisme hypermétabolique, dû à une hyperplasie surrénale non tumorale.

Les dosages ont porté sur les 17 cétostéroïdes totaux, technique de Cohen et Salter modifiée, coloration de Zimmermann ; sur la déhydroépiandrostérone, ou fraction B des 17 cétostéroïdes ; sur les 17-OH-corticoïdes, méthode de Silber et Porter ; sur les corticoïdes totaux DNPH par la méthode de Gornall et Mac Donald ; sur l'aldostérone, par la méthode de Baulieu, de Vigan et Jayle ; sur les glycuronides butylsolubles (G.B.S.) par la méthode de Jayle et Crépy ; enfin sur le prégnandiol par la méthode de Crépy, Meslin et Jayle et sur la folliculine (phénolstéroïdes) par la coloration de Kober (méthode de Jayle).

Ces dosages ont donné des chiffres absolument typiques d'hypercorticisme métabolique :

- 17 cétostéroïdes légèrement augmentés ;
- déhydroépiandrostérone abaissée ;
- Le rapport glycuronides butylsolubles/17 céto-
stéroïdes est abaissé.
- Les corticoïdes sont augmentés, en particulier les 17-OH-corticoïdes dont le taux est 3 à 5 fois plus élevé que normalement. La sécrétion des 17 désoxycorticoïdes est faible, comme le montre la comparaison avec les corticoïdes totaux DNPH, et comme le confirme également la chromatographie sur papier. L'aldostéronurie, la pregnandiolurie et la folliculinurie sont normales.

Une fois, ces chiffres établis, on pratique des épreuves de stimulation à l'ACTH, en perfusion de 25 mg d'ACTH Castaigne en huit heures, dans 500 cc de sérum glucosé isotonique.

Les urines sont recueillies à partir du moment où la perfusion est installée. On a également pratiqué une autre épreuve comportant

la dose quotidienne pendant trois jours de 40 unités d'ACTH retard. La stimulation par l'ACTH donne des réponses typiques du syndrome de Cushing, à savoir grand décalage des 17-OH-corticoïdes, augmentation nette des 17-cétostéroïdes, alors que la déhydroépiandrostérone reste basse ; l'ACTH n'augmente ni la prégnañdiolurie, ni la folliculinurie, ni l'aldostéronurie.

Mais beaucoup plus intéressante était l'administration de 9 alpha-fluoro-Delta₁-déhydrocortisol, qui a été donné par voie buccale, à la dose de 2 à 6 mg par jour, en comprimés de un milligramme. Dès le deuxième jour, alors que la dose totale avait été de 4 mg; on vit survenir une freination très nette portant et sur les 17-cétostéroïdes et sur les 17-OH-corticoïdes. Le cinquième et le sixième jours du traitement, alors que la malade avait déjà reçu 14 et 20 mg d'hormone, les taux se sont effondrés étant inférieurs de 50 pour 100 environ aux taux normaux d'une femme adulte. A l'arrêt du traitement, l'hypersécrétion a repris, pour atteindre en deux jours les taux antérieurs de 17 cétostéroïdes et en trois jours les taux antérieurs de 17-OH-corticoïdes. Le poids, la tension artérielle n'ont pas été modifiés.

Cette action de le 9-alpha-F-delta₁-cortisol signe la nature non tumorale du syndrome de Cushing. Le fait important est que c'est la première fois qu'une tentative d'inhibition de la corticoïdogenèse est couronnée de succès ; car jusqu'ici les essais avaient été réalisés avec la cortisone et avec le cortisol; l'action n'avait jamais été suffisamment nette pour qu'un diagnostic différentiel puisse être porté entre syndrome de Cushing d'origine tumorale et syndrome par hyperfonction simple (par hyperplasie du tissu glandulaire). Les hormones classiques ont un effet trop restreint,

et il a fallu utiliser des doses massives de cortisone, de cortisol ou même de delta-1-déhydrocortisone et delta-1-déhydrocortisol ; ce qui n'a pas permis de saisir une éventuelle action sur les 17-OH-corticoïdes, métabolites communs des hormones endogènes et des hormones administrées dans l'épreuve ; par conséquent, les mesures ne portaient pratiquement que sur les 17-cétostéroïdes (de GENNES).

Par contre, avec un glucocorticoïde aussi puissant que le 9-alpha-F-Delta-1-cortisol, l'inhibition de l'hypersécrétion des corticoïdes dans le syndrome de Cushing a été obtenue. Les doses utilisées, 2 à 6 mg, correspondent du point de vue de l'activité de la nouvelle hormone, à 100-300 mg de cortisone ; mais même à ces doses, la cortisone est généralement insuffisante, et le nouveau produit est donc plus actif encore que cette appréciation.

Les cortisones agissent, dans les hyperplasies virilisantes congénitales, non pas directement sur les surrénales, mais en freinant la production exagérée d'ACTH (BARTER), "dont le défaut de biosynthèse du cortisol est le primum movens" (de GENNES).

Que se passe-t-il à ce niveau dans les hyperplasies surrénales entraînant ce que l'on a appelé l'hypercorticisme métabolique ? Y a-t-il également hyperactivité d'ACTH ? A cette question, les réponses ont été variables. Les examens histologiques de l'hypophyse dans de tels cas montrent bien les cellules de Crooke, témoin de l'hypercorticisme, et une inconstance du basophilisme. Dans ces hypercorticismes métaboliques, les tentatives de freinage de l'hypophyse par neurochirurgie ou par radiothérapie ont été sans succès net ; on a dosé l'ACTH dans les humeurs, les résultats ont été discordants. Les stéroïdes diffèrent au cours de la maladie de Cushing, de ce qu'ils sont après stimulation

surrénale prolongée par l'ACTH. Aussi a-t-on proposé des hypothèses :

- la dualité de l'ACTH ; dans l'hypercorticisme métabolique, il y aurait à l'origine une sécrétion excessive d'ACTH corticoïde, alors que la sécrétion d'ACTH-androgène serait normale. La freination, en effet, agit davantage sur la sécrétion des 17-OH-corticoïdes. Mais rien en pratique ne vient confirmer la réalité de cette hypothèse ;

- une anomalie surrénale particulière à l'hypercorticisme métabolique, l'équilibre fonctionnel hypophysaire du couple ACTH-cortisol se situant à un niveau élevé, d'où hypersécrétion simultanée d'ACTH et de cortisol (de GENNES). Ce qui serait plausible puisque la cortisone, et même le fluoro-cortisol n'arrivent pas à assurer le freinage de l'ACTH en excès (GOLD-FIEN, COPE). Autre argument en faveur de cette explication physiopathologique, l'absence de mélanodermie chez les hypertendus surrénalectomisés, mais sa présence lorsque l'intervention sur les surrénales a été faite chez un sujet atteint d'hyperplasie et syndrome de Cushing, et alors même que l'on donne au malade, comme le fit BAULIEU, une dose quotidienne rééquilibrante de 75 mg de cortisone. Le cas apporté par de GENNES et collaborateurs incite à admettre, devant l'efficacité d'un composé cortisoné extrêmement actif, que l'hypercorticisme relevait bien d'une incitation hypophysaire persistante, car le 9 alpha-F-Delta₁-déhydrocortisol n'a certainement pas exercé une action inhibitrice au niveau du cortex surrénal lui-même mais a sûrement agi par freination de la sécrétion hypophysaire d'ACTH.

On revient alors aux conceptions thérapeutiques initiales qui se justifient pleinement, à savoir une action dirigée sur l'hypophyse, dont l'hyperactivité sécrétoire est primaire,

l'hyperplasie corticosurrénale, secondaire ; en freinant l'anté-hypophyse, par radiothérapie, ou, mieux, par un traitement hormonal, on réussit à juguler le syndrome comme le ferait l'intervention chirurgicale sur le cortex : surrénalectomie bilatérale, totale ou subtotale, seule arme dont nous disposions jusqu'ici. Mais il existe bien des cas où la surrénalectomie paraît une mesure excessive en regard du but recherché. Et si vraiment un traitement médical "fonctionnel" nous est fourni avec la très puissante hormone qu'est le 9-alpha-F-Delta₁-déhydrocortisol, il reste encore à régler des problèmes biochimiques, car ce corps possède des effets périphériques et minéralocorticoïdes dont il faudrait que la nouvelle hormone soit dépourvue.

Il n'en demeure pas moins que ces premiers essais avec le nouveau composé, environ cinquante fois plus actif que la cortisone, permettent, même avec une posologie modérée, d'obtenir le freinage souhaité sur le lobe anté-hypophysaire, dans sa sécrétion excessive d'ACTH, responsable de l'hyperplasie fonctionnelle du cortex surrénal et donc de l'hypercorticisme métabolique. L'action de freination s'est révélée importante, immédiate, et si pour l'instant elle n'a guère été employée que pour établir le diagnostic différentiel entre processus tumoral et hyperplasie corticosurrénale simple des syndromes de Cushing, il n'est pas exclu de penser qu'à doses plus élevées, en administration plus prolongée, on obtienne un véritable traitement freinateur des syndromes d'hypercorticisme métabolique, ce que jusqu'ici on n'a jamais réussi à obtenir avec la cortisone et ses dérivés.

Certes, il ne s'agit, au mieux, que d'un traitement fonctionnel, de freinage, et nullement d'un moyen curatif. C'est pourquoi dans certains cas où la lésion se révèle organique, la parole

reste encore au traitement chirurgical, dont nous allons rapidement exposer les principes, les indications, les réalisations et les résultats dans les pages qui terminent le présent travail.

LES MESURES CHIRURGICALES

-:-

On a pensé que chaque fois qu'une prolifération tumorale des surrénales pouvait être mise en évidence, par la radiographie (les procédés actuels de tomographie, de pneumorétropéritoine et de pneumorein en améliorant les images), par l'exploration chirurgicale, l'ablation de ce tissu hyperactif s'imposait. Et de fait, on a ainsi souvent obtenu la régression plus ou moins complète de l'hypercorticisme primitif de Cushing. Cette méthode radicale était en somme le pendant des opérations faites sur l'hypophyse antérieure en cas d'adénome responsable de l'hyperactivité secondaire du cortex surrénal.

Mais même en cas d'hyperplasie simple, il était tentant de réduire la masse glandulaire en hyperactivité et par là l'hypersecrétion hormonale responsable du syndrome d'hypercorticisme fonctionnel métabolique. Toutes les modalités ont été essayées, depuis la surrénalectomie unilatérale, jusqu'à la surrénalectomie totale bilatérale (aussi dangereuse qu'anti-physiologique) en passant par la surrénalectomie bilatérale subtotale, plus défendable,

L'ablation de la tumeur, maligne ou bénigne, de la surrénale a donné de bons résultats, plus ou moins durables selon la nature de la lésion. POUTASSE, sur 28 syndromes de Cushing, avec signes cliniques d'hypercorticisme et élimination excessive des 11-oxystéroïdes, a trouvé :

- deux fois, une tumeur maligne du cortex, une fois primitive, une fois secondaire ;

- quatre fois, un adénome de la surrénale, deux fois solitaire, deux fois multiples dans une glande hyperplasiee ;

- vingt fois enfin, des glandes d'apparence normale, ou sièges d'une hyperplasie simple.

Le traitement chirurgical a consisté en ablation de la tumeur chaque fois qu'il en existait une, en surrénalectomie subtotale en cas d'hyperplasie simple, opération qui a pu être faite en un temps sans danger, sous le couvert d'une hormonothérapie de substitution. Pour POUTASSE et HIGGINS, il faut d'abord effectuer une surrénalectomie subtotale, et ne recourir qu'à l'échec de celle-ci à la surrénalectomie totale, devant une évolution menaçante du syndrome de Cushing.

LINDER et WUNDERLICH ont réuni cinq cas de syndromes de Cushing dont trois par hyperplasie et deux par cancer de la surrénale. Les hyperplasies surrénales ont été traitées par la surrénalectomie subtotale bilatérale ; les cancers ont été extirpés, mais dans un cas l'évolution se compliqua de métastases ultérieures, notamment hépatiques.

Le cas de MOLINATTI est particulièrement intéressant, d'une part parce que l'étiopathogénie du syndrome de Cushing en cause n'a pu être précisée, d'autre part parce que le malade a été suivi deux ans après l'intervention :

- Un homme de 33 ans présentait un syndrome de Cushing de type nettement dysmétabolique, avec une élimination très augmentée des 17-cétostéroïdes. L'exploration montra des surrénales d'aspect normal. La surrénale droite fut néanmoins excisée, et se montra histologiquement normale. Après l'intervention cependant, l'excrétion des 17-cétostéroïdes connut une baisse progressive et rapide, pour se maintenir, deux ans après l'intervention, à un taux légèrement

supérieur à la normale ; par ailleurs, dans les suites opératoires immédiates, on enregistra une augmentation transitoire des corticoïdes qui devaient rapidement revenir à leur taux initial. Si l'adiposité et le diabète n'ont pas été modifiés, par contre l'hypertension s'est légèrement abaissée, mais surtout la force musculaire et la puissance sexuelle sont redevenues normales. Il s'agit donc ici d'un syndrome de Cushing par hyperfonctionnement corticosurrénal idiopathique probable, sans tumeur, et même sans hyperplasie, analogue au cas récemment rapporté par ALBRIGHT.

KUPPERMAN et collaborateurs ont apporté un cas de rémission d'un syndrome de Cushing après hémiaadrénalectomie bilatérale. Les signes cliniques régressèrent, amélioration qui se maintenait deux ans plus tard. La seule lacune, grave d'ailleurs, de cette observation est le caractère incomplet de la symptomatologie clinique qui rend discutable le diagnostic de syndrome de Cushing. Il manquait en effet l'hypertension artérielle, l'élévation des taux urinaires des corticoïdes et des 17-cétostéroïdes, l'hyperglycémie provoquée de courbe diabétique. En tous cas, cette observation illustre la conception actuelle selon laquelle entre le grand syndrome de Cushing et la sécrétion normale des hormones corticosurrénales, tous les intermédiaires existent.

DECOURT et ses collaborateurs ont récemment insisté sur les difficultés qu'il y a encore, à l'encontre de la plupart des insuffisances endocriniennes, à compenser médicalement les syndromes d'hyperfonctionnement, en particulier corticosurrénal. Reprenant la distinction entre tumeur corticosurrénale et hyperplasie corticosurrénale secondaire à l'hypersecrétion d'ACTH par l'anté-hypophyse, ces auteurs, écartant l'hypophysectomie totale, grevée d'une trop lourde mortalité, reprennent à leur compte

l'ablation partielle des deux surrénales, intervention sans risques lorsqu'elle est faite sous le couvert correct de l'hormonothérapie péri-opératoire. Leur malade, âgée de 29 ans, présentait un ensemble de symptômes en imposant d'emblée pour une maladie de Cushing, confirmée par les dosages des diverses éliminations urinaires hormonales. L'échec d'un traitement radiothérapique hypophysaire, d'ailleurs interrompu précocement par la malade, les images radiologiques normales des deux surrénales, signaient bien la nature fonctionnelle de l'hypercorticisme. Sous cortisone, on extirpe pratiquement en totalité la surrénale gauche ; elle apparaît macro et microscopiquement normale. Le seul résultat net est une baisse modérée des 17-cétostéroïdes, l'état clinique, la tension artérielle, étant inchangés. Un mois plus tard, on extirpe la moitié de la surrénale droite, d'aspect également normal. Un mois plus tard, l'aspect clinique est inchangé, mais trois mois et demi après la seconde intervention, la transformation est frappante. Cependant, la T.A. reste élevée ; tous les stéroïdes urinaires sont effondrés, ce qui témoigne même d'un certain degré d'insuffisance surrénale. Le pronostic est cependant bon, car la perfusion intra-veineuse lente de 25 mg d'ACTH donne une réponse appréciable bien que minime. Par la suite, les menstruations devaient se rétablir.

Histologiquement, les surrénales, de forme et de volume normaux, montrèrent une pullulation de cellules spongiocytaires en cordons ou en nappes, effaçant la glomérulée ; la zone réticulée était réduite à de rares plages. C'est l'image caractéristique d'une hyperplasie adénomateuse spongiocytaire sans caractère tumoral. La médullaire était normale.

Comment agit la surrénalectomie dans les syndromes de Cushing dits métaboliques, d'origine hypophysaire ? Evidemment, l'intervention

ne s'adresse qu'à un chaînon secondaire de la maladie (DECOURT) ; mais l'intervention a pour premier avantage de permettre l'exploration des glandes, et donc d'établir la présence ou l'absence d'un processus tumoral. De plus, lorsque les renseignements cliniques ou biochimiques ont établi la nature métabolique de l'hypercorticisme, en excluant l'adénome hypophysaire primitif, on peut avec raison supprimer tout ou partie du tissu glandulaire récepteur hyperactif d'une sécrétion excessive d'ACTH, lorsqu'on ne dispose pas de moyens de tarir celle-ci. DECOURT conseille l'ablation large des surrénales, étant donné les possibilités de récidives ; mais tous les auteurs français s'accordent à reconnaître le danger de la surrénalectomie bilatérale totale, qui implique alors une surveillance permanente et indéfinie du malade, devenu un insuffisant corticosurrénal à soumettre constamment à une hormonothérapie substitutive.

Citons, pour terminer, quelques statistiques anglo-saxonnes. Sur 46 malades réalisant l'hypercorticisme de Cushing, deux seulement ont bénéficié de l'irradiation hypophysaire. Sur les 44 malades restants, 17 étaient porteurs d'une tumeur de la surrénale, maligne dans cinq cas (avec mort par métastases), bénigne dans les douze autres cas. Un malade succomba avant l'intervention. Les onze autres ont été guéris par la résection. 27 malades porteurs d'hyperplasie surrénale bilatérale ont été traités par la résection subtotale (90 pour 100 du tissu glandulaire) ; chez deux malades, l'hyperplasie s'associait à des nodules multiples, phase évolutive comparable au goitre nodulaire de l'hyperthyroïdie. 19 malades seulement ont survécu à la surrénalectomie subtotale et sont actuellement guéris. Et (nous sommes en 1955) COPE concluait : "il n'existe pas encore de traitement médical de l'hyperfonction corticosurrénale comparable au traitement de l'hyper-

thyroïdie par les anti-thyroïdiens ou par l'iode radio-actif". HERNBERG a traité cinq malades atteints de syndrome de Cushing par hyperplasie surrénale, par la surrénalectomie subtotale bilatérale avec quatre succès, et aucun signe d'insuffisance surrénale ultérieure. La cinquième malade mourut d'infection intercurrente quatre mois après l'intervention.

BECK a eu des résultats satisfaisants avec la surrénalectomie subtotale bilatérale effectuée dans six syndromes de Cushing par hyperplasie simple de la surrénale.

ABBOTT enfin a pratiqué dans un cas de syndrome de Cushing ancien, par hyperplasie des surrénales, une ablation complète des deux glandes, avec d'excellents résultats qui se sont maintenus pendant les 23 mois d'observation post-opératoire. L'ablation ultérieure d'un kyste mammaire fut parfaitement tolérée sous le couvert de doses accrues de cortisone ; le traitement de substitution, cortisone et acétate de désoxycorticostérone, devait maintenir la malade en parfait état clinique et biologique. Mais le traitement doit être très minutieusement observé et surveillé, faute de quoi des accidents extrêmement graves sont à redouter.

CONCLUSIONS

-:-

I.- Dans sa description classique, la maladie de Cushing relevait constamment d'un adénome anté-hypophysaire. Mais une meilleure connaissance des intrications hormonales et des moyens d'exploration biologique devait établir le rôle prépondérant, primitif ou secondaire, du cortex surrénal. Actuellement, on sait que les syndromes de Cushing, dominés par un état d'hypercorticisme, peuvent provenir soit d'un processus tumoral, bénin ou malin, d'une surrénale, soit d'une hyperplasie simple de la glande excitée anormalement par une sécrétion excessive d'ACTH par l'hypophyse.

II.- Divers moyens permettent ce diagnostic différentiel entre tumeur et hyperplasie métabolique de la surrénale : examens radiologiques, explorations chirurgicales, établissement de l'excrétion urinaire des divers stéroïdes et surtout freinage - ou absence de freinage - de l'hypersecrétion d'ACTH et de ses conséquences par un nouveau dérivé cortisoné de très haute activité : la 9-alpha-fluoro-Delta₁-hydrocortisone.

III.- Le traitement de l'hypercorticisme métabolique dispose de diverses méthodes, dont le choix sera fait judicieusement pour chaque cas particulier :

- radiothérapie hypophysaire freinatrice ;
- ablation de tout ou partie des surrénales hyperactives ;

- et sans doute, traitement de l'avenir, freinage de l'hypersécrétion d'ACTH et protection de la surrénale à cette excitation anormale, par un traitement prolongé utilisant un dérivé cortisonique très actif mais sans effet périphérique ni minéralo-corticoïde. Les premiers essais réalisés surtout dans un but de diagnostic différentiel de l'étiologie du syndrome de Cushing permettent d'envisager avec intérêt ce mode de traitement hormonal plus physiologique que l'ablation chirurgicale de tissu surrénalien, intervention qui entraîne elle aussi une surveillance et un traitement hormonal de substitution à prolonger indéfiniment. Il est donc possible qu'avec le nouveau dérivé de la cortisone une thérapeutique médicale prenne la place de la chirurgie dans un certain nombre de syndromes de Cushing d'origine fonctionnelle et non tumorale.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : L. de GENNES

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

:-

- W.E. ABBOTT, W. MAC JEFFERIES, S. LEVEY, H. KRIEGER
Total bilateral adrenalectomy for adrenal
cortical hyperfunction
Journ. Am. Med. Assoc. CLVI pages 1168-
1171 20 novembre 1954
- R.W. BECK, D.A.D. MONTGOMERY, R.B. WELBOURN
Cushing's syndrome ; six cases treated
surgically
Lancet II pages 1140-1144 4 décembre 1954
- P.M.F. BISHOP, F.N. GLOVER, R.R. de MOWBRAY,
M.G. THORNE
Treatment of Cushing's syndrome
Lancet II pages 1137-1140 4 décembre 1954
- O. COPE, J.W. RAKER
Cushing's disease : the surgical experien-
ce in the care of 46 cases.
New England Journ. Med. CCLIII pages 119-
127 28 juil. 1955 et pages 165-172 4 août
1955.
- C.L. COPE, R.J. HARRISON
Effect of 9-alpha-fluorohydrocortisone on
adrenal hyperfunction in Cushing's syndrome
Brit. Med. Journ. II n° 4937 pages 457-460
20 août 1955
- J. DECOURT
Le problème thérapeutique de la maladie
de Cushing
Presse Médicale LIX pages 1705-1706 22
déc. 1951

J. DECOURT, M.F. JAYLE, J.P. MICHARD et E. BAULIEU
L'exploration fonctionnelle de la cortico-
surrénale par le dosage des stéroïdes uri-
naires avant et après la perfusion intra-
veineuse d'A.C.T.H.
Presse Médicale LXII page 1383 1954

J. DECOURT, E. BAULIEU, J.P. MICHARD, J. LERNER
Maladie de Cushing, étude clinique et bio-
chimique. Effets de la surrénalectomie
bilatérale
Presse Médicale LXIII pages 951-954 22
juin 1955

J.P. DORET
L'hypersécrétion de l'aldostérone dans le
syndrome de Cushing et dans la maladie
de Cushing
Semaine des Hôpitaux XXXII pages 2921-2928
30 sept. 1956

L. de GENNES
Maladies des glandes endocrines
Flammarion édit. Paris 1956 pages 53-61

L. de GENNES, H. BRICAIRE, E. BAULIEU
Inhibition de l'hypersécrétion des corti-
costéroïdes au cours d'un syndrome de
Cushing par le 9-alpha-fluoro-delta-1-
déhydrocortisol
Presse Médicale LXIV pages 1855-1857 10
nov. 1956

A. GOLDFIEN, J.C. LAIDLAW, N. ABU HAYDAR et coll.
Fluorohydrocortisone and chlorohydrocorti-
sone, highly potent derivatives of com-
pound F
New Engl. Journ. Med. CCLII pages 415-
421 17 mars 1955

C.A. HERNBERG
Bilateral subtotal adrenalectomy for
Cushing's syndrome
Acta endocrinol. XVI p.309-314 août 1954

- A. HOSOTTE, P. ARMAND
Maladie de Cushing
Presse Médicale LIX page 1244 22 sept.
1951
- H. KUPPERMAN, A. BERNSTEIN, A. FORBES, O. COPE,
F. ALBRIGHT
Remission of Cushing's syndrome consecutive
to a bilateral hemiadrenalectomy
Journ. Clin. Endocrinol. XIII pages 154-
164 fév. 1953
- R. LEGRAND, M. LINQUETTE, Ph. PREVOT, H.J. MARTIN,
D. MAILLET-THOLLIEZ
Surrénalectomie totale bilatérale pour
syndrome de Cushing. Résultats.
Soc. Méd. Nord 25 nov. 1955
- F. LINDER, H.H. WUNDERLICH
Chirurgische Behandlung der Cushingskrank-
heit über der Nebennieren
Deut. Med. Woch. LXXXI pages 450-458 30
mars 1956
- G.M. MOLINATTI, A. PIZZINI, R. NEJROTTI
Sur un cas de syndrome de Cushing de
pathogénie incertaine, traité par surré-
nalectomie unilatérale. Résultats au bout
de deux ans.
Minerva Medica XLVI pages 650-656 10 mars
1955
- J. MORELLE, RP. et P. HOET, J. COPPEE, G. ISAAC
Indication chirurgicale dans le syndrome
de Cushing
Acta Chirurgica Belgica LIV pages 668-682
oct. 1955
- E.F. POUTASSE, Ch. C. HIGGINS
Surgery of adrenals glands in Cushing's
syndrome
Journal of Urology LXX pages 129-136 août
1953

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I.- Introduction.....	13
II.- Le facteur surrénal dans les syndromes de Cushing.....	20
III.- Les mesures médicales de freinage.....	25
IV.- Les mesures chirurgicales.....	34
V.- Conclusions.....	40
VI.- Bibliographie.....	42

-:-

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

